

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26986

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/215

C 0 7 C 229/22
// C 0 7 M 7:00

識別記号
AAM 9455-4C
AAN

庁内整理番号
7537-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全5頁)

(21) 出願番号 特願平6-169721

(22) 出願日 平成6年(1994)7月21日

(71) 出願人 000006677
山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 森田 琢磨
茨城県つくば市二の宮1-1-1 二の宮
荒井マンション208

(72) 発明者 越谷 和雄
茨城県つくば市春日2-35-2 エトワ
ール春日304

(72) 発明者 近藤 裕
茨城県つくば市二の宮1-19-12 マノワ
ール二の宮404号

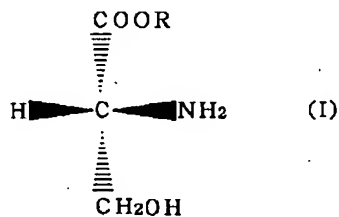
(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

(54) 【発明の名称】 抗フェンサイクリジン薬

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1.】



(式中、Rは低級アルキル基を示す。)で示されるD-セリンエステル又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗フェンサイクリジン (PCP) 薬。

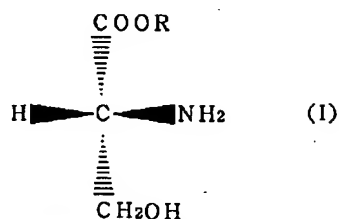
【効果】 抗PCP作用を有し、向精神薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中、Rは低級アルキル基を示す。)で示されるD-セリンエステル又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗フェンサイクリジン薬。

【請求項2】 有効成分がD-セリンエチルエステル又はその製薬学的に許容される塩である請求項1記載の抗フェンサイクリジン薬。

【請求項3】 向精神薬である請求項1又は2記載の抗フェンサイクリジン薬。

【請求項4】 抗精神分裂病薬、抗痴呆薬、痴呆に伴う問題行動改善薬、小児期の精神遅滞の治療薬及び／又は自閉症の治療薬である請求項1又は2記載の抗フェンサイクリジン薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、D-セリンエステル又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗フェンサイクリジン（以下PCPと称す）薬に関する。

【0002】

【従来の技術】精神分裂病の症状は陽性症状と陰性症状とに大別される。疾患の慢性化に伴い陰性症状が主体となることが知られており、慢性分裂病患者の社会復帰の大きな妨げとなっている。現在この陰性症状に十分な効果を示す薬剤は知られておらず、本症状に有効な薬剤の登場が切に望まれている。NMDA受容体遮断薬であるPCPはヒトに精神分裂病と酷似した症状を引き起こすことが知られている[Am. J. Psychiat., 135, 1081 (1987)]。特に、PCPは分裂病の陽性症状のみならず陰性症状をも引き起こすと言う点でアンフェタミンなど他の精神刺激薬と異なっている。一方、PCPを動物に投与すると運動亢進や探索行動低下など種々の異常行動が誘発される。これらのことから動物のPCP誘発異常行動を特異的に抑制する（抗PCP作用）薬物は、人間における精神分裂病の治療薬として有用であると考えられる。またこれら抗PCP作用を有する薬物はNMDA受容体の機能低下に起因すると考えられる疾患、すなわち老年痴呆における記憶・認知障害やせん妄などの問題行動の治療薬としても有用であると考えられる。従来、精神分裂病の治療薬としては主としてドパミン受容体の遮断薬が用いられてきた。しかしながら、これらドパミン遮断薬は陰性症状に対して効果が少ないばかりでなく、錐体外路症状などの副作用

2

を発現するという問題がある。

【0003】これに対して、特異的な抗PCP薬は、ドパミン遮断薬が奏功しない精神分裂病の陰性症状をも改善し、一方でドパミン遮断薬のような副作用を有さないという点で優れている。これまで、抗PCP作用をもたらす化合物について研究がなされた結果、D-セリンをラットの脳室内に投与すると、PCP誘発行動が抑制されることが報告されている[神経精神薬理、第5巻、10号(1993)]。これはD-セリンがNMDA受容体の調節部位に作用して、PCPにより機能低下したNMDA受容体を活性化するためと考えられる。しかしながら、D-セリンは脳室内投与では有効であるものの、血液脳関門の透過性が低いため末梢投与では効果がないことが報告されている[同上]。临床上、ヒトの脳内に直接薬物を投与（脳室内投与）することは、現実的には不可能である。従って容易に投与できる末梢投与で有効な薬剤が望まれている。また、D-セリンエステルは、不斉合成用試薬として用いられてきたが[J. Am. Chem. Soc., 115, 390 (1993)]、医薬品としての用途、特に抗PCP作用については全く知られていなかった。

【0004】

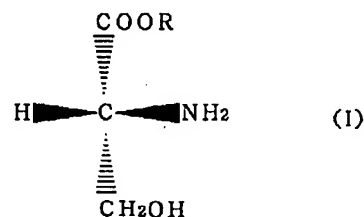
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、末梢投与において優れかつ選択的な抗PCP薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、予想外にも下記一般式(I)で示されるD-セリンの低級アルキルエステルが末梢投与において優れかつ選択的な抗PCP薬であることを見だし、本発明を完成した。

【0006】

【化2】



【0007】(式中、Rは低級アルキル基を示す。以下同様。)

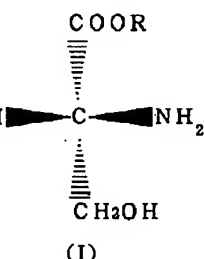
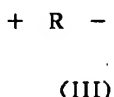
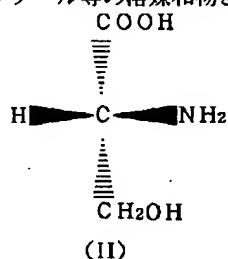
以下、本発明抗PCP薬の有効成分であるD-セリンエステル(I)につき、詳細に説明する。

【0008】本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り『低級』なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。『低級アルキル基』としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペン

3

チル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基, イソヘキシル基等が挙げられる。好ましくはメチル基, エチル基等である。

【0009】D-セリンエステルは酸と塩を形成することができる。かかる酸との塩としては, 塩酸, 臭化水素酸, 硫酸, 硝酸又はリン酸等の鉱酸やギ酸, 酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマル酸, マレイン酸, 乳酸, リンゴ酸, クエン酸, 酒石酸, 炭酸, ピクリン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに, D-セリンエステルは水和物又はメタノールもしくはエタノール等の溶媒和物を形成する*



又はその活性化誘導体

【0012】(式中Xは水酸基又はその活性化基を示す。)

即ち, 一般式(I)で表されるD-セリンエステルは, 一般式(II)で表されるD-セリン又はその活性化誘導体と, 一般式(III)で表されるアルコール又はその活性化誘導体とを反応させることにより製造できる。ここに, D-セリンの活性化誘導体としては, D-セリンのナトリウム, カリウム, リチウム, マグネシウム等の金属との塩やトリエチルアミン等の有機アミンとの塩, D-セリンヨウダイド, D-セリンプロマイド, D-セリンクロライド等の酸ハライド, D-セリン無水物, D-セリンと炭酸モノアルキルエステルやp-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物, D-セリンメチルエステル, D-セリンエチルエステル, D-セリンプロピルエステル等のD-セリンの通常のエステル, D-セリンと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性エステル, D-セリンアミド等が挙げられる。また, アルカノールの活性化誘導体としては, Xがヨウ素原子, 臭素原子, 塩素原子等のハロゲン原子であるアルキルハライド, Xがメタンスルホンルオキシ基, エタンスルホンルオキシ基, ベンゼンスルホンルオキシ基, トルエンスルホンルオキシ基等の有機スルホン酸残基であるアルキルスルホネートやアルコールのリン酸エステル等が挙げられる。

【0013】上記の反応において, その反応条件は, 原料化合物の種類, 例えばD-セリンとアルコールとのエステル化, D-セリンハライド, 活性エステル, 混合酸無水物とアルコールとのエステル化又はD-セリン※50

4

*ことができる。

【0010】(製造法)次に, 本発明の抗PCP薬に係るD-セリンエステル又は製薬学的に許容される塩の製造方法について説明する。本発明抗PCP薬の有効成分であるD-セリンエステルは, 市販品として入手できるものもあり, また, 従来公知の製法(実験化学講座 日本化学会編 第4版 22巻 p. 43~83)により得ることができる。その代表的な製法を以下に例示する。

エステル化法(及びエステル交換法)

【0011】

【化3】

※の塩とアルコールの活性誘導体との反応等によって異なる。一般的に, 反応は, 無溶媒下又はジクロロメタン, ジクロロエタン, クロロホルム, 四塩化炭素, ベンゼン, トルエン, キシレン, エーテル, テトラヒドロフラン, ジオキサン, アセトン, アセトニトリル, ジメチルスルホキシド, ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な有機溶媒中で行う。反応対応量又は一方が過剰量の化合物(II)と(III)を使用し, 反応条件によってはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合・脱水剤の存在下又はディーンスタークを用いて脱水しながら反応させる。また, 反応条件によっては硫酸, p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下又は炭酸カリウム, 水酸化カリウム, 水酸化ナトリウム, ピリジン, ジメチルアニリン, トリエチルアミン, 4-ジメチルアミノピリジン, 4-ピリジノピリジン, カリウムメチラート, ナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコラート等の塩基触媒を使用して反応させる。反応温度は, 室温下乃至加熱下あるいは還流温度下に行うのが有利である。好ましい製造法は, D-セリン又はその活性化誘導体と塩酸あるいはベンゼンスルホン酸等の酸触媒存在下無溶媒又は前記不活性溶媒中アルコール又はその活性化誘導体とを室温乃至加熱下反応させる方法である。また, D-セリンtert-ブチルエステルの合成法は上記合成法以外に, 常法である前記不活性溶媒中室温下酸触媒存在下イソブチレン(ガス)を用いる方法も挙げられる。このようにして製造された化合物(I)は, 塩, 水和物, 溶媒和物, 又は結晶多形の物質として単離され, 精製される。この場合, 単離精製は, 抽出, 濾過, 再結晶, 各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を利用する

ことができる。

【0014】

【発明の効果】D-セリンエステル(I)は特異的な抗PCP作用を有し、向精神薬として、抗精神分裂病薬として、アルツハイマー病などに対する抗痴呆薬として、痴呆に伴うせん妄などの問題行動改善薬として、また小児期の精神遅滞や自閉症の治療薬として有用である。また本発明抗PCP薬は、末梢投与を可能にし、臨床上極めて有用なものである

【0015】本発明化合物(I)又はその塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、パッカ、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、経口用液剤(シロップ剤を含む)、注射剤、吸入剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏、経皮用貼付剤、経粘膜貼剤(例えば口腔内貼付剤)、経粘膜用液剤(例えば経鼻用液剤)などに調製され、経口的又は非経口的に投与される。製剤用の担体や賦形剤としては固体又は液体状の非毒性医薬用が挙げられる。これらの例としては、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の疾患、体重、年齢や性別、投与ルート等を考慮して適宜設定されるが、通常経口成人1日当たり0.1~1000mg、好ましくは1~200mg、静注で成人1日当たり0.1~100mg好*

D-セリンエチルエステル	運動量の増大	100mg/kg・sc	(P<0.01)
	探索行動の低下	300mg/kg・sc	(P<0.05)

【0018】しかもD-セリンエチルエステルは単独で抗PCP作用を示す300mg/kgでHBA上でのラットの自発行動(運動量および探索行動)を抑制することはなかった。一方、典型的なドパミン受容体遮断薬で抗精神病薬として広く用いられているハロペリドールは、PCP誘発運動量の増大に対しては拮抗するもののPCP誘発探索行動の低下に対しては拮抗しなかった。またハロペリドールは単独で、PCP誘発運動量の増大に対しては拮抗する用量でラットの自発行動を抑制した。これらのことからハロペリドールは特異的な抗PCP作用を有するのではなく、ドパミン受容体遮断作用に基づく非特異的な行動抑制作用を示すにすぎないと考えられる。更にD-セリンエステルの抗PCP作用は、NMDA受容体のグリシン結合部位に対する特異的な拮抗薬であ(+)HA966(+)-(3R)-3-amino-1-hydroxypyrrolidin-2-one [Br. J. Pharmacol., 103,2037(1991)]により拮抗された。例えばD-セリンエチルエステル(300mg/kg皮下投

*ましくは0.3~30mgであり、これを1回あるいは2~4回に分けて投与する。D-セリンエステル(I)のうちD-セリンエチルエステルの抗PCP作用は、以下の実施例に記載される試験方法によって確認された。

【0016】

【実施例】

実施例1

抗PCP作用試験

実験方法

ウィスター系雄性ラット(n=8)(体重200~300g)にPCP(3mg/kg)を皮下投与し、30分後にホールボートアバタス(HBA)に入れた。被験化合物は、PCPの投与同時に皮下投与した。HBAは、床に直径4cmの穴16個を施し、周囲に高さ20cmの壁を有する縦横40cmのオープンフィールドである[Psychopharmacology, 52, 271(1977)]。HBAにおけるラットの運動量(9分割した床の区画を移動する回数(Locomotion))および探索行動(穴に頭を入れる回数(Dipping))を5分間にわたり測定した。また、PCP(3mg/kg)を皮下投与したウィスター系雄性ラット(n=8)を対照群とした。この薬理試験においてD-セリンエチルエステルは、PCPにより誘発された運動量の増大および探索行動の低下に対し、統計学的に有意に(マンホイットニーUテストによる対照群との比較)拮抗した(下表)。

【0017】

【表1】

D-セリンエチルエステル	運動量の増大	100mg/kg・sc	(P<0.01)
	探索行動の低下	300mg/kg・sc	(P<0.05)

※与)の抗PCP作用は(+)HA966(10mg/kg皮下投与)の前処置により拮抗された。このことは、D-セリンエチルエステルがPCPによって機能低下したNMDA受容体を活性化することにより、抗PCP作用を発揮することを示唆している。すなわち、D-セリンエチルエステルは従来の抗精神病薬とは全く異なる作用機序で薬効を示すことが明らかとなった。また、D-セリンエチルエステルはラットに対して、臨床上の錐体外路症状の指標であるカタレプシー惹起作用を示さなかったが(300mg/kg皮下投与)、ハロペリドールはラットに強いカタレプシーを惹起した(1mg/kg皮下投与)。

【0019】抗カタレプシー惹起作用試験

カタレプシー惹起作用については、ラットに被験化合物を皮下投与した30分後に床面より高さ7cmのところに水平に固定した木製の角棒(1×1cm)に両前肢をかけさせ、ラットがこの姿勢を30秒以上保持した場合にカタレプシー反応陽性と判断した[Psychoph

amacology (1990) 102:339-342]。従って、D-セリンエチルエステルは、ハロペリドールが有する臨床上の副作用である錐体外路症状、即ち急性ジストニア、パーキンソニズム、アカシジア、遅発性ジスキネジア等を引き起こさないことが期待される。なお、セリンエチルエステルのL型であるL-セリンエチルエステル(300mg/kg皮下投与)ではH*

*BA上でのラットのPCP誘発異常行動に対し何ら作用を示さなかったことから、抗PCP作用はセリンエステルのD型に特有の作用であるといえる。

【0020】処方例

つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

【表2】

組 成	30mg錠
D-セリンエチルエステル	30mg
乳 糖	65
コンスターチ	16
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
カルボキシメチルセルロースカルシウム	8.8
ステアリン酸マグネシウム	0.7
合 計	120mg

【0021】D-セリンエチルエステル150g、乳糖325g、コンスターチ80gを流動造粒コーティング装置を使用して均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液225gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュに通し、これにカルボキシメ※

※チルセルロースカルシウム19g、ステアリン酸マグネシウム8.5gを加え、ロータリー打錠機で7mm×8.4 Rの臼杵を使用して1錠当たり120mgの錠剤とした。

DERWENT- 1996-136177.

ACC-NO:

DERWENT- 199614

WEEK:

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Phencyclidine antagonist drug contg. D-serine ester - used for treating mental diseases, e.g. schizophrenia, dementia, amnesia or autism

PATENT-ASSIGNEE: YAMANOUCHI PHARM CO LTD[YAMA]

PRIORITY-DATA: 1994JP-0169721 (July 21, 1994)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP <u>08026986</u>	A January 30, 1996	N/A	005	A61K 031/215

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP 08026986A	N/A	1994JP-0169721	July 21, 1994

INT-CL (IPC): A61K031/215, C07C229/22 , C07M007:00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 08026986A

BASIC-ABSTRACT:

Anti-phencyclidine drugs contain D-serine esters of formula (I) or their salts as active agents. R = lower alkyl.

The D-serine ester is pref. the ethyl ester or its salt.

USE - The phencyclidine antagonists drugs (e.g. tablets, granules, pills, syrup, injection prepn. or ointment) are useful for therapy of mental diseases such as schizophrenia, dementia, amnesia, or autism (claimed).

In an example, D-serine ethyl ester (150 g), lactose (325 g) and corn starch (80 g) were mixed and formed into granules together with hydroxypropylcellulose (225 g). The granules, calcium CMC (19 g) and magnesium stearate (8.5 g) were formed into tablets. One tablet (120mg) contained 30mg of D-serine ethyl ester.

CHOSEN- Dwg.0/0

DRAWING:

TITLE- ANTAGONIST DRUG CONTAIN SERINE ESTER TREAT MENTAL DISEASE

TERMS: SCHIZOPHRENIA DEMENTIA AMNESIA AUTISM

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B10-B02H; B14-J01A4;

CHEMICAL- Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation Code H1 H100 H181
CODES: H4 H401 H481 H8 J0 J011 J2 J271 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232
M233 M272 M281 M312 M321 M332 M343 M349 M381 M391 M416
M620 M781 M800 M903 M904 P446 P617 Markush Compounds
199614-14701-U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1996-042363